



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :  C07D 451/02, A61K 31/36		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/19325  (43) Date de publication internationale: 22 avril 1999 (22.04.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02137</p> <p>(22) Date de dépôt international: 7 octobre 1998 (07.10.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité:            97/12580 9 octobre 1997 (09.10.97) FR            97/12583 9 octobre 1997 (09.10.97) FR         </p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): MARABOUT, Benoit [FR/FR]; 21, rue Marie Curie, F-91380 Chilly Mazarin (FR). SEVRIN, Mireille [BE/FR]; 73, rue Raymond Losserand, F-75014 Paris (FR). GEORGE, Pascal [BE/FR]; 19, rue des Quatre Vents, F-78730 Saint Arnoult en Yvelines (FR). MERLY, Jean-Pierre [FR/FR]; 11, avenue Jules Guesde, F-92330 Sceaux (FR). DE PERETTI, Danièle [FR/FR]; 42, avenue de Verdun, F-92160 Antony (FR). ROY, Jocelyne [FR/FR]; 6, rue de l'Hôtel de Ville, F-91130 Ris Orangis (FR). MACHNIK, David [FR/FR]; 42, rue Dareau, F-75014 Paris (FR).</p>		<p>(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: 8-AZABICYCLO [3.2.1] OCTANE-3-METHANAMINE DERIVATIVES AS LIGANDS OF D2 AND D3 DOPAMINE AND 5HT1A AND 5HT2 SEROTONIN RECEPTORS</p> <p>(54) Titre: DERIVES DE 8-AZABICYCLO [3.2.1] OCTANE-3-METHANAMINE EN TANT QUE LIGANDS DES RECEPTEURS DE DOPAMINE D2 ET D3 ET DE SEROTONINE 5HT1A ET 5HT2</p>			
<p style="text-align: center;">(I)</p> <p style="text-align: center;">(A)</p> <p style="text-align: center;">(B)</p>			
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns compounds of general formula (I) in which U represents a group of general formulae (A) or (B), formulae in which V represents a hydrogen or halogen atom, a (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl group or one or two (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkoxy groups; W and X represent each, respectively, either two oxygen atoms, or an oxygen atom and CH<sub>2</sub> group, or a CH<sub>2</sub> group and an oxygen atom, or an oxygen atom and a CO group; n represents 1 or 2; R represents either a propyl group when U represents a group of general formula (A), or a hydrogen atom, or a (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl group when U represents a group of general formula (B); Y represents one or several atoms or groups selected among the following: hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl and (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkoxy or the groups selected among: hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl and (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkoxy; Z represents two hydrogen atoms or one oxygen atom.</p>			

**(57) Abrégé**

Composés de formule générale (I) dans laquelle U représente un groupe de formule générale (A) ou (B), formules dans lesquelles V représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe ( $C_1-C_3$ )alkyle ou un ou deux groupes ( $C_1-C_3$ ), W et X représentent chacun, respectivement, soit deux atomes d'oxygène, soit un atome d'oxygène et un groupe  $CH_2$ , soit un groupe  $CH_2$  et un atome d'oxygène, soit un atome d'oxygène et un groupe CO, n représente le nombre 0 ou 1, R représente soit un groupe propyle lorsque U représente un groupe de formule générale (A), soit un atome d'hydrogène ou un groupe ( $C_1-C_3$ )alkyle lorsque U représente un groupe de formule générale (B), Y représente un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les suivants: hydrogène, halogène, ( $C_1-C_3$ )alkyle et ( $C_1-C_3$ )alcoxy, Z représente deux atomes d'hydrogène ou un atome d'oxygène.

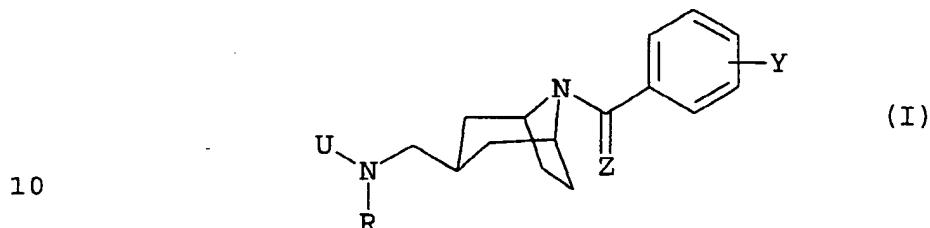
**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		

DERIVES DE 8-AZABICYCLO [3.2.1] OCTANE-3-METHANAMINE EN TANT QUE LIGANDS DES RECEPTEURS DE DOPAMINE D<sub>2</sub> ET D<sub>3</sub> ET DE SEROTONINE 5HT1A ET 5HT2

La présente invention a pour objet des composés de formule  
5 générale (I)

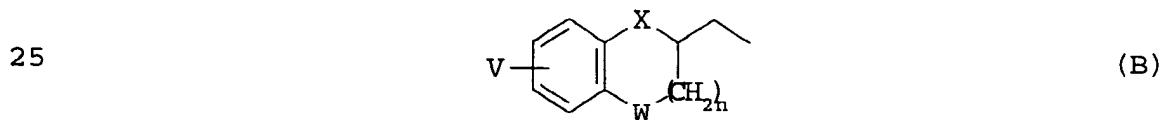


dans laquelle  
U représente  
A) soit un groupe 2,3-dihydro-1H-indén-2-yle de formule  
15 générale (A)



20

B) soit un groupe hétérocyclique de formule générale (B)



dans lesquelles  
V représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ou un ou deux groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy,  
30 W et X représentent chacun, respectivement, soit deux atomes d'oxygène, soit un atome d'oxygène et un groupe CH<sub>2</sub>, soit un groupe CH<sub>2</sub> et un atome d'oxygène, soit un atome d'oxygène et un groupe CO,  
n représente le nombre 0 ou 1,  
35 R représente soit un groupe propyle lorsque U représente un groupe 2,3-dihydro-1H-indén-2-yle de formule générale (A), soit un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle lorsque U représente un groupe hétérocyclique de formule générale (B),

Y représente un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les suivants : hydrogène, halogène, ( $C_1-C_3$ ) alkyle et ( $C_1-C_3$ ) alcoxy,

Z représente deux atomes d'hydrogène ou un atome d'oxygène.

5

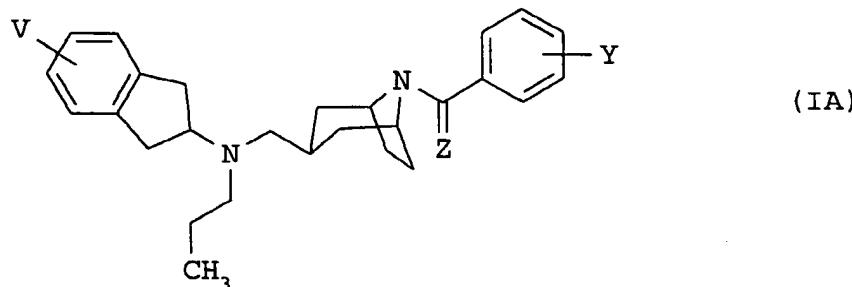
Les composés de l'invention peuvent exister sous deux formes d'isomères géométriques, à savoir la forme isomère  $\alpha$ , ou endo, dans laquelle le groupe  $CH_2$ , en position 3 du cycle tropane (azabicyclooctane) est en position axiale, et 10 la forme isomère  $\beta$ , ou exo, dans laquelle ledit groupe  $CH_2$ , est en position équatoriale, dans la conformation dite "chaise" du motif pipéridine du cycle tropane.

Les composés de l'invention peuvent aussi exister à l'état 15 de bases ou de sels d'addition à des acides.

Lorsque U représente un groupe 2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yle de formule générale (A), les composés de l'invention répondent à la formule générale (IA)

20

25

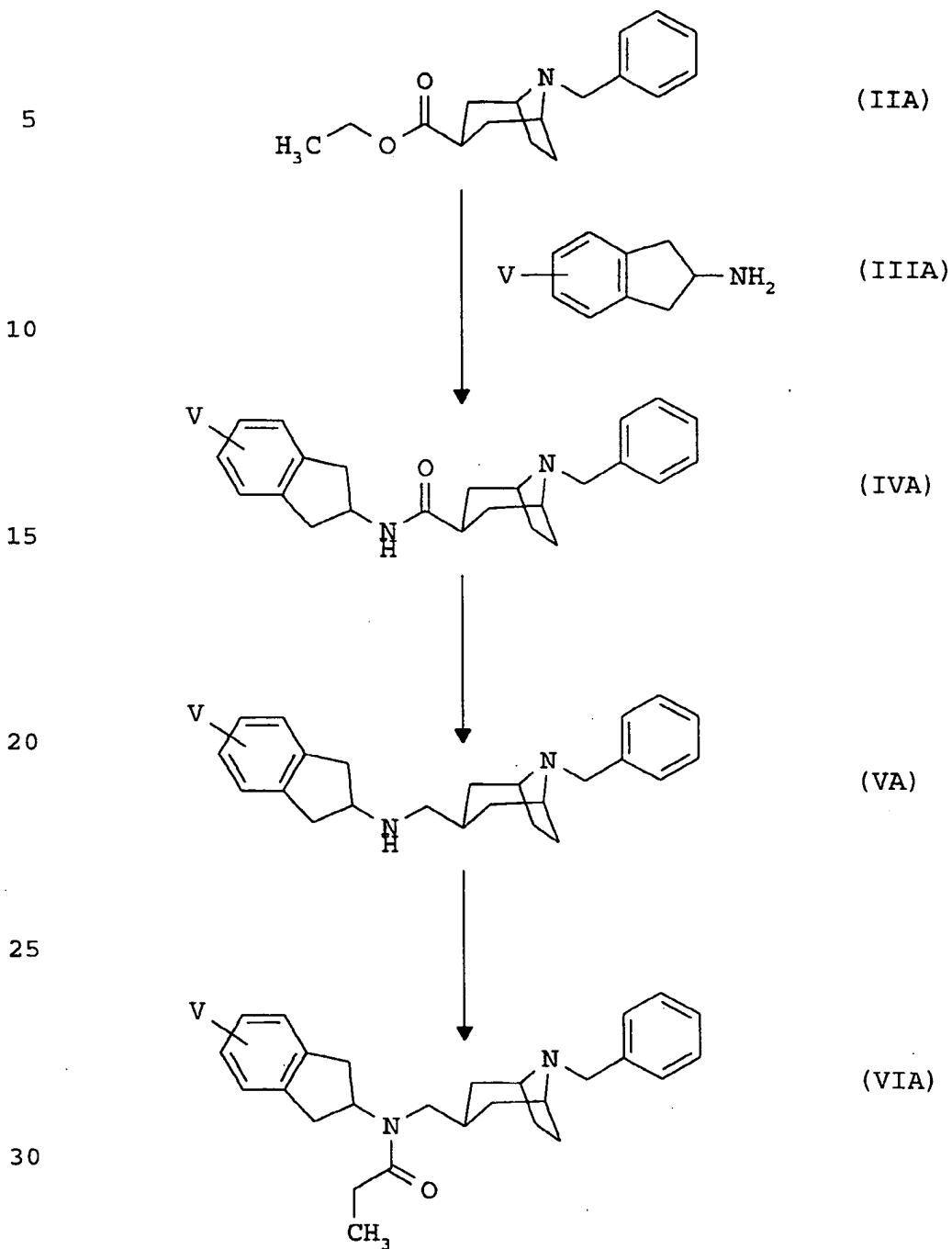


Ils peuvent être préparés selon un procédé illustré par le schéma 1A qui suit.

30

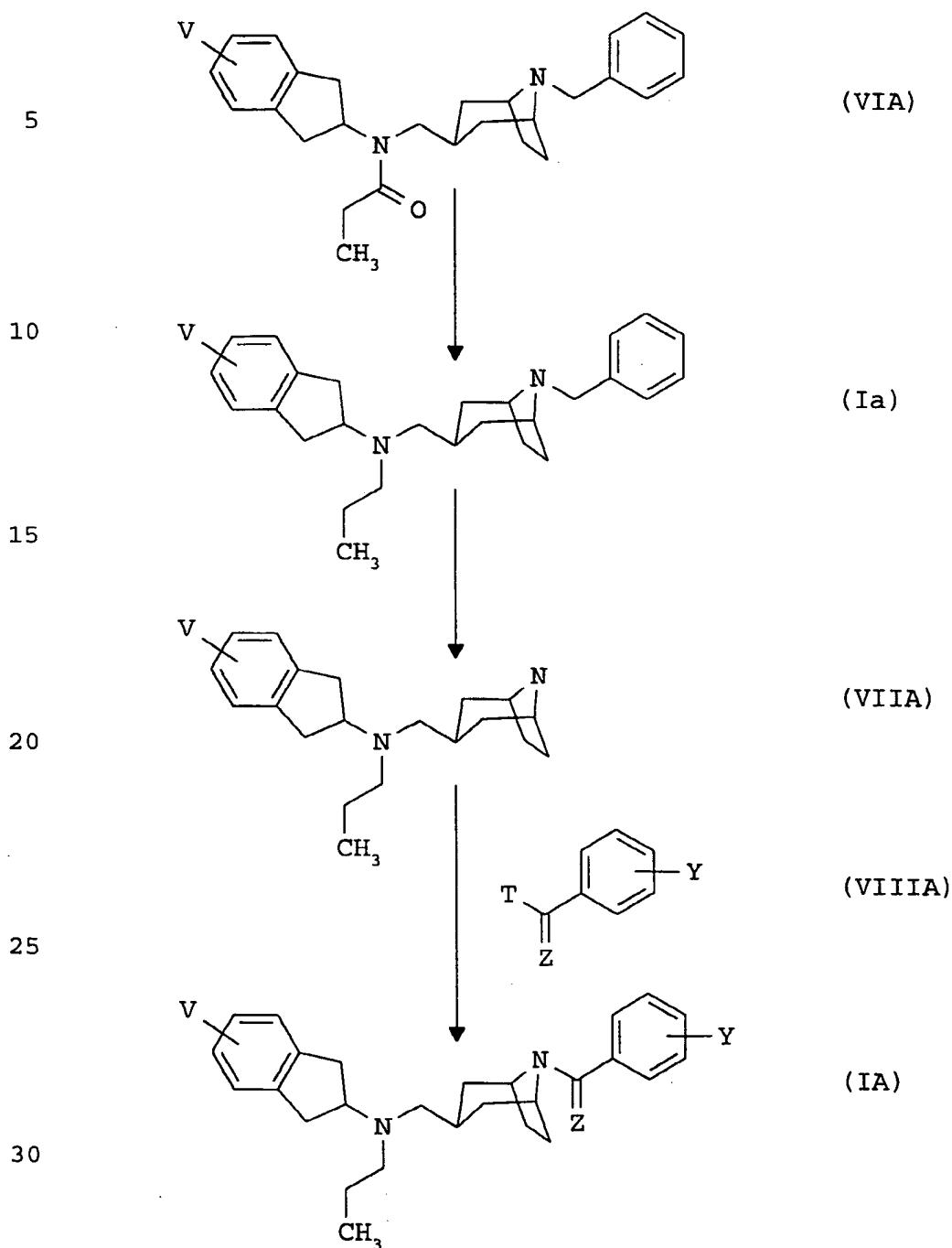
On fait réagir le 8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate d'éthyle de formule (IIA) avec un amidure de diméthylaluminium, préalablement préparé à partir de triméthylaluminium et d'un dérivé de 2,3-dihydro-35 1*H*-indène-2-amine de formule générale (IIIA), dans laquelle V est tel que défini ci-dessus, dans un solvant inerte, par exemple le toluène, à une température de 0 à 100°C ; on obtient un composé de formule générale (IVA) que l'on réduit par action d'un hydrure alcalin mixte tel que

Schéma 1A



l'hydrure d'aluminium et de lithium, dans un solvant éthétré, par exemple le tétrahydrofurane, à une température de 0 à 60°C, pour obtenir un composé de formule générale (VA). On soumet ce dernier à une acylation au moyen de chlorure de propanoyle, dans un solvant chloré, par exemple le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine, à une température de 0 à 40°C, pour obtenir

## Schéma IA(suite)



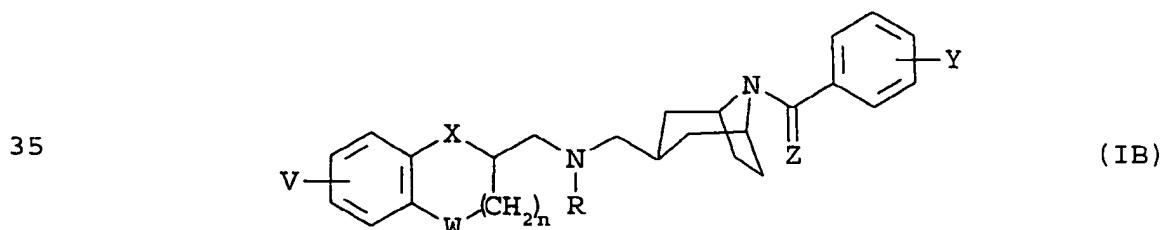
un amide de formule générale (VIA), que l'on réduit par action d'un hydrure alcalin mixte tel que l'hydrure 35 d'aluminium et de lithium, dans un solvant éthétré, par exemple le tétrahydrofurane, à une température de 0 à 60°C, pour obtenir un composé de formule générale (Ia), qui correspond à la formule générale (IA) lorsque Y représente un atome d'hydrogène et Z représente deux atomes

d'hydrogène. Pour préparer un autre composé de formule générale (IA) on effectue ensuite une débenzylation, par exemple par hydrogénéation catalytique, pour obtenir l'amine de formule générale (VIIA), et finalement on fait réagir 5 cette dernière soit avec un chlorure d'acide de formule générale (VIIIA) dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus, Z représente un atome d'oxygène et T représente un atome de chlore, dans un solvant chloré, par exemple le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la 10 triéthylamine, à une température de 20 à 40°C, soit avec un dérivé halogéné de formule générale (VIIIA) dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus, Z représente deux atomes d'hydrogène et T représente un atome d'halogène, dans un solvant aprotique, par exemple le N,N-diméthylformamide, en 15 présence d'une base telle que le carbonate de potassium, à une température de 20 à 100°C.

La 2,3-dihydro-1*H*-indène-2-amine de formule générale (IIIA) dans laquelle X représente l'hydrogène est disponible dans 20 le commerce ; les dérivés substitués de 2,3-dihydro-1*H*-indène-2-amine de formule générale (IIIA) peuvent être préparés par des méthodes analogues à celles décrites dans Can. J. Chem. (1974) 52 381-389.

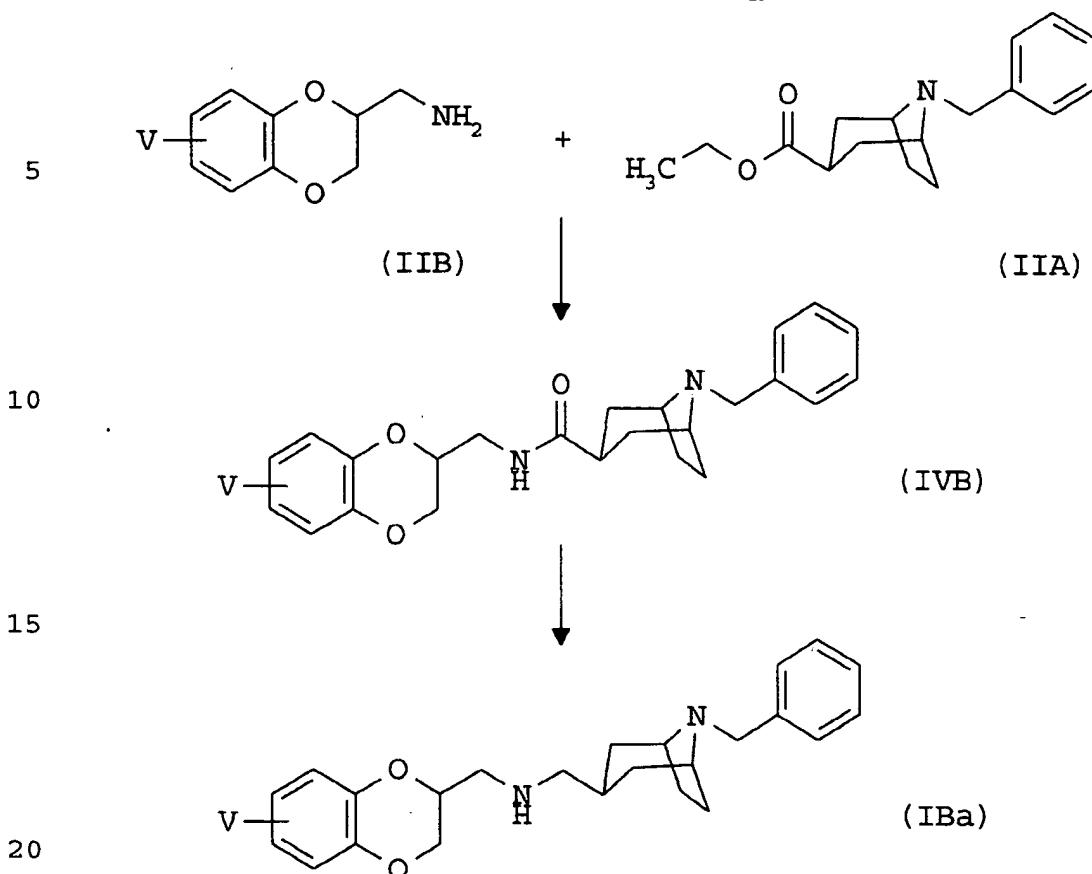
25 Le 8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate d'éthyle de formule (IIA) peut être préparé par une méthode analogue à celle décrite dans J. Med. Chem. (1994) 37 2831.

30 Lorsque U représente un groupe hétérocyclique de formule générale (B), les composés de l'invention répondent à la formule générale (IB)



Ils peuvent être préparés selon des procédés illustrés par les schémas 1B à 3B qui suivent.

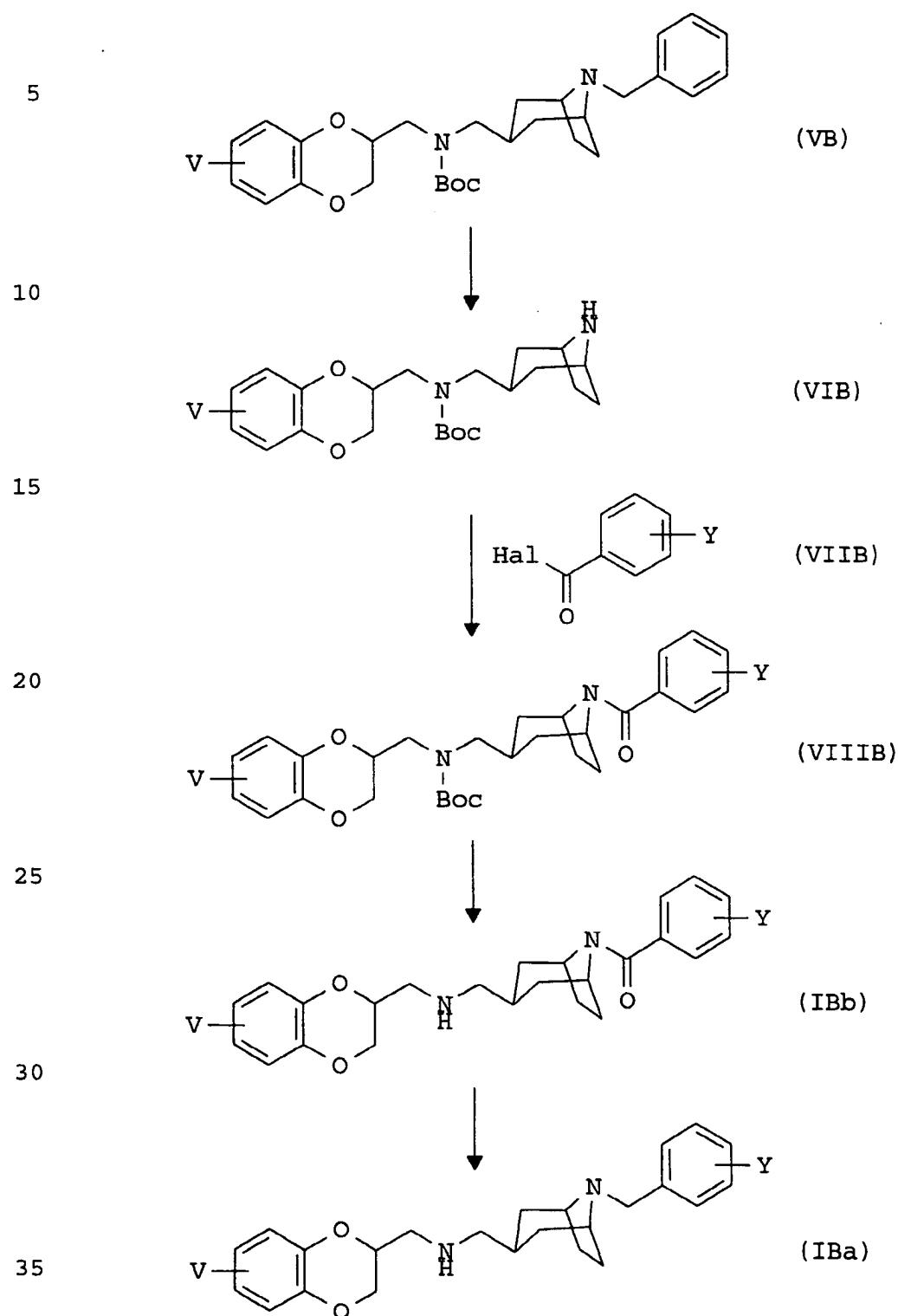
Schéma 1Ba



Selon les schémas 1Ba, 1Bb et 1Bc, on prépare les composés de formule générale (IB) dans laquelle W et X représentent chacun un atome d'oxygène et n représente le nombre 1 en faisant réagir le 8-(phénylethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]-25 octane-3-carboxylate d'éthyle de formule (IIA) avec un amidure de diméthylaluminium, préalablement préparé à partir de triméthylaluminium et d'un dérivé de 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane-2-méthanamine de formule générale (IIB), dans laquelle V est tel que défini ci-dessus, dans un solvant inert tel que le toluène, à une température de 0 à 100°C, pour obtenir un composé de formule générale (IVB), qu'on réduit par action d'un hydrure alcalin mixte, par exemple l'hydrure d'aluminium et de lithium, dans un solvant éthéré tel que le tétrahydrofurane, à une température de 0 à 60°C.

On obtient un composé de formule générale (IBa) qui correspond à la formule générale (IB) où R et Y représentent chacun un atome d'hydrogène et Z représente deux atomes d'hydrogène.

Schéma 1Bb



Selon que l'on désire un composé final dans la formule générale duquel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, on traite ensuite le composé de formule générale (IBa) par l'un des procédés illustrés par les 5 schémas 1Bb ou 1Bc.

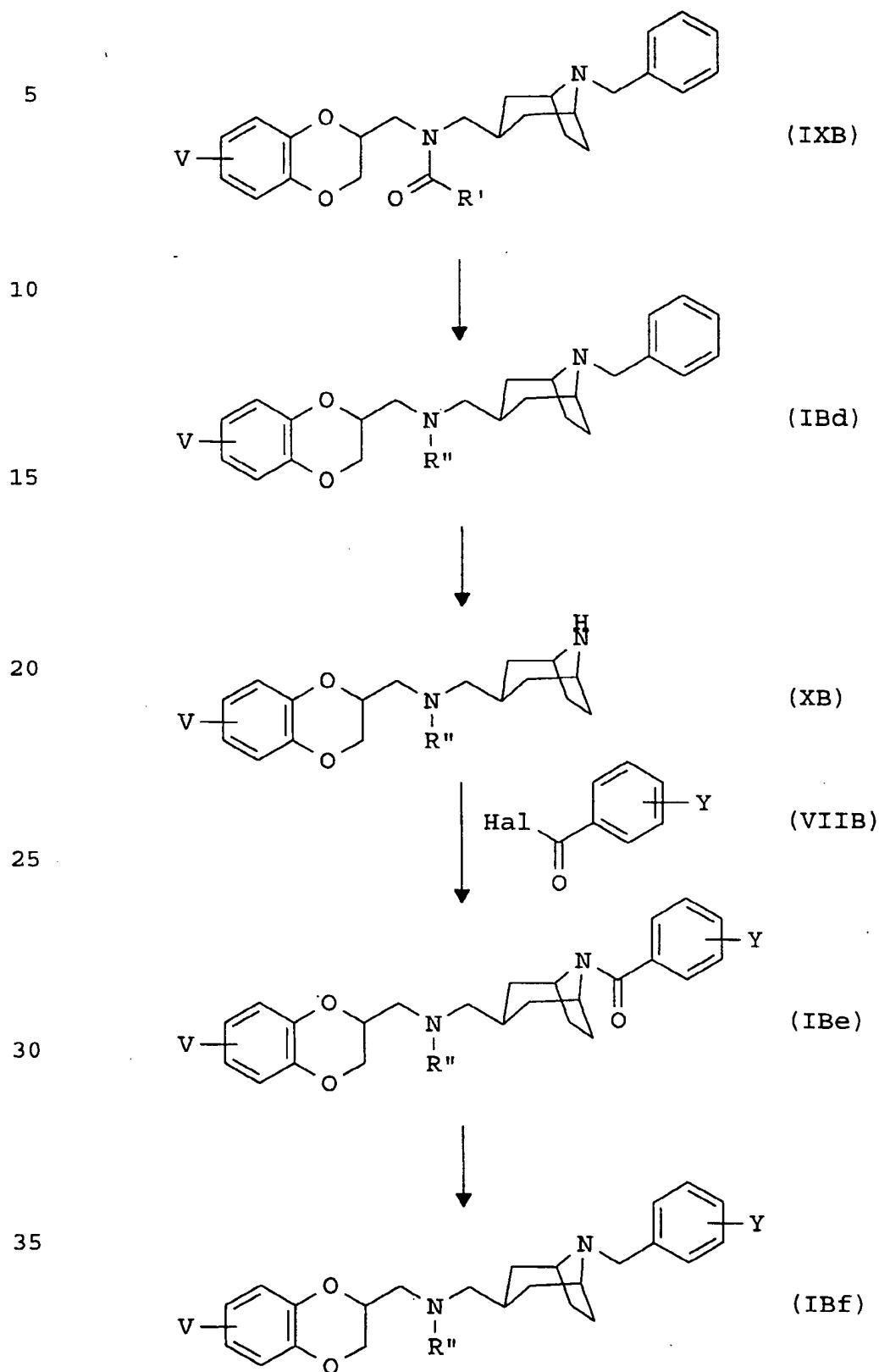
Selon le schéma 1Bb on commence par protéger la fonction amine secondaire du composé de formule générale (IBa) par action du dicarbonate de bis(1,1-diméthyléthyle), dans un 10 solvant chloré tel que le dichlorométhane, pour obtenir un composé de formule générale (VB), dans laquelle Boc représente un groupe 1,1-diméthyléthoxycarbonyle. On débenzylique ce composé par hydrogénéation catalytique, puis on fait réagir le composé ainsi obtenu, de formule générale (VIB), 15 avec avec un chlorure d'acide de formule générale (VIIIB) dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus et Hal représente un atome de chlore, dans un solvant chloré, par exemple le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine, à une température de 20 à 40°C.

20 On obtient un composé de formule générale (VIIIB) dont on déprotège la fonction amine secondaire au moyen d'acide trifluoroacétique, pour obtenir un composé de formule générale (IBb).

Finalement, et si on le désire, on réduit ce composé par 25 action d'un hydrure alcalin mixte, par exemple l'hydrure d'aluminium et de lithium, dans un solvant éthéré tel que le tétrahydrofurane, pour obtenir un composé de formule générale (IBa).

30 Selon le schéma 1Bc on soumet un composé de formule générale (IBa) à une acylation au moyen d'anhydride mixte acétique-formique ou d'un chlorure d'acide en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane, à une température de 0 à 40°C, pour obtenir un composé de formule 35 générale (IXB), dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle, puis on réduit ce dernier au moyen d'un hydrure alcalin mixte, par exemple l'hydrure d'aluminium et de lithium, dans un solvant éthéré tel que le tétrahydrofurane, pour obtenir un composé de

## Schéma 1Bc



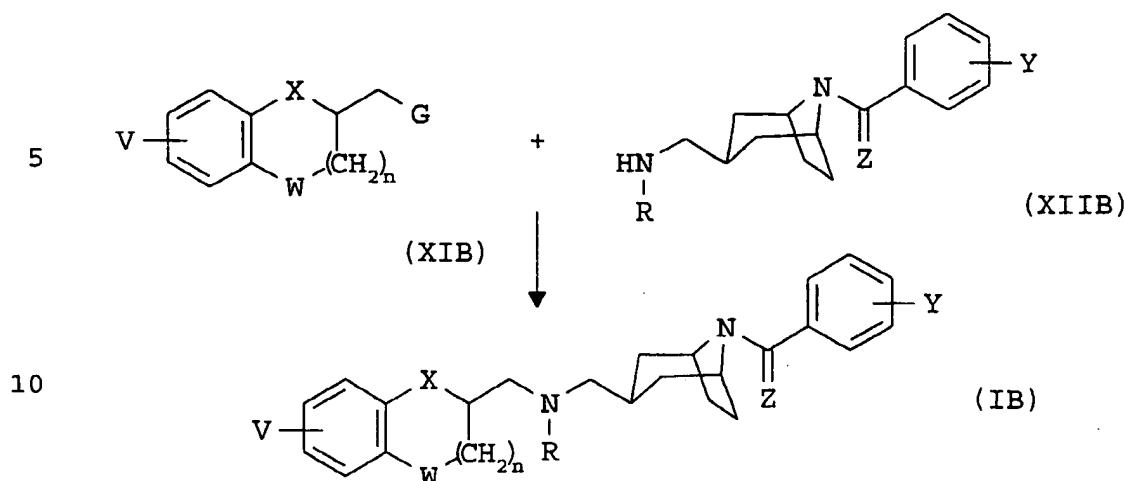
formule générale (IBd), dans laquelle R" représente un groupe ( $C_1-C_3$ ) alkyle.

On traite ensuite ce composé comme indiqué à propos du composé de formule générale (VB), à l'exception, bien entendu,  
5 de l'étape de déprotection de l'amine.

Selon le schéma 2B, on prépare les composés de formule générale (IB) dans laquelle X représente un atome d'oxygène, W représente un atome d'oxygène ou un groupe  
10 CH<sub>2</sub>, R représente un atome d'hydrogène et n représente le nombre 1 en faisant réagir un composé de formule générale (XIB), dans laquelle V est tel que défini ci-dessus et G représente un groupe partant tel qu'un atome d'halogène ou un groupe méthanesulfonyloxy ou 4-méthylbenzènesulfonyloxy,  
15 avec une 8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-amine de formule générale (XIIB), dans laquelle Y, Z et R sont tels que définis ci-dessus, dans un solvant tel que l'acetonitrile, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium.

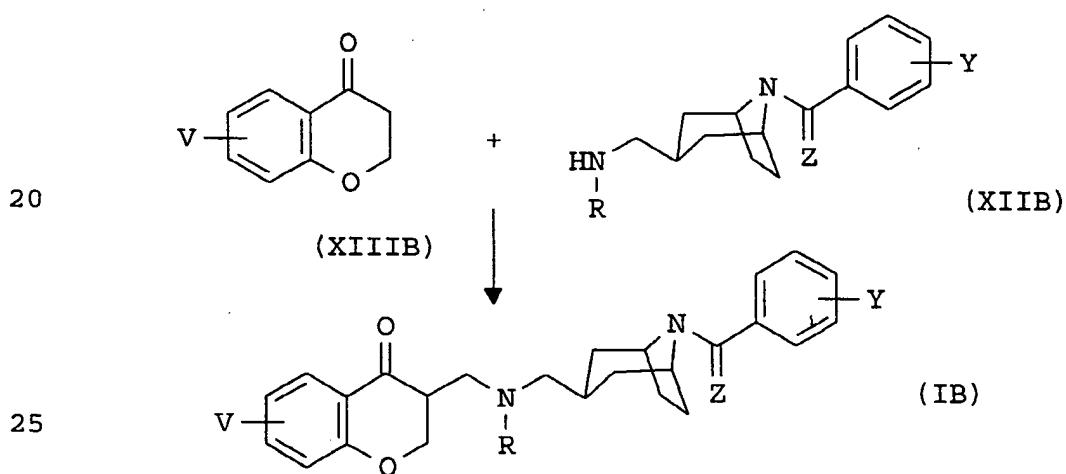
20 Selon le schéma 3B, on prépare les composés de formule générale (IB) dans laquelle X représente un groupe CO, W représente un atome d'oxygène, R représente un atome d'hydrogène et n représente le nombre 1, en faisant réagir un composé de formule générale (XIIIB), dans laquelle V est  
25 tel que défini ci-dessus, avec le paraformaldéhyde et une 8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-amine de formule générale (XIIB), dans laquelle Y, Z et R sont tels que définis ci-dessus, dans un solvant tel que le propan-2-ol, en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique.  
30 Les composés de départ à utiliser dans les procédés illustrés par les schémas 1B à 3B sont disponibles dans le commerce ou bien peuvent être préparés selon des méthodes identiques ou analogues à celles décrites dans la littérature, notamment dans les demandes de brevets EP-0 193 400 et EP-0 013 138 et dans *J. Med. Chem.* (1983) 26 823, 35 *J. Med. Chem.* (1989) 32 1402, *J. Med. Chem.* (1994) 37 2831.

### Schéma 2B



15

### Schéma 3B



Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne des tableaux A et B donnés plus loin.

35 Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "\_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1A (Composé N° 4A).

(E)-But-2-ènedioate de exo-N-(2,3-dihydro-1H-indén-2-yl)-8-(phénylméthyl)-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (5:2).

5

1A.1. exo-N-(2,3-dihydro-1H-indén-2-yl)-8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide.

Dans un ballon tricol de 250 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 20 ml de toluène, on ajoute lentement 1,48 g (20,4 mmoles) de triméthylaluminium en solution 2 M dans l'heptane, on refroidit le mélange à 0°C avec un bain de glace, eau et sel, on ajoute, goutte à goutte, 3,64 g (27,4 mmoles) de 2,3-dihydro-1H-indén-2-amine, on chauffe le mélange à 50°C pendant quelques minutes puis, à cette température, on ajoute 3,6 g (13,2 mmoles) de 8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate d'éthyle, et on chauffe le mélange au reflux pendant 4 h. On le refroidit à 0°C, on l'hydrolyse en ajoutant 24 ml d'eau, on le filtre sur terre d'infusoires, on sèche le filtrat sur sulfate de sodium, on le filtre et on évapore les solvants sous pression réduite. On purifie le résidu d'évaporation par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 97/3 à 93/7 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 4,56 g de solide.

Point de fusion : 129°C.

1A.2. (E)-But-2-ènedioate de exo-N-(2,3-dihydro-1H-indén-2-yl)-8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (2:1).

Dans un ballon tricol de 250 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 0,56 g (14,7 mmoles) d'hydrure d'aluminium et de lithium en suspension dans 30 ml de tétrahydrofurane, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute 2,65 g (7,35 mmoles) de exo-N-(2,3-dihydro-1H-indén-2-yl)-8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane et on chauffe le mélange au reflux pendant 12 h.

On refroidit le mélange à 0°C, on hydrolyse l'excès

d'hydrure avec de la soude aqueuse 1 N, on élimine l'insoluble par filtration, on sèche le filtrat sur sulfate de sodium, on le filtre et on le concentre sous pression réduite.

5 On obtient 2,55 g de produit huileux dont on prépare le sel par addition de 1,7 g (14,7 mmoles) d'acide fumarique en solution dans 200 ml d'éthanol à une solution de 2,55 g de la base dans 50 ml d'éthanol, on évapore le solvant sous pression réduite et on recristallise le résidu dans un  
10 mélange 4/1 de méthanol et d'éthanol.

On obtient 2,9 g de fumarate.

Point de fusion : 216,5-219°C.

1A.3. Chlorhydrate de *exo*-N-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-N-[8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-méthylpropanamide.

Dans un ballon tricol de 250 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 0,95 g (2,74 mmoles) de *exo*-N-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-  
20 méthanimine en solution dans 15 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,31 g (3,02 mmoles) de triéthylamine et enfin, goutte à goutte, 0,27 g (2,88 mmoles) de chlorure de propanoyle en solution dans 5 ml de dichlorométhane et on laisse le mélange sous agitation à température ambiante  
25 pendant 5 h.

On lave le mélange avec trois fois 50 ml d'eau, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre, on la concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec  
30 un mélange 98/2 à 92/8 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,9 g de base.

On prépare le chlorhydrate par addition de 25 ml d'acide chlorhydrique, en solution 0,1 N dans le propan-2-ol, à une solution de 0,9 g (22,4 mmoles) de base dans 10 ml  
35 d'acétate d'éthyle. On évapore les solvants sous pression réduite et on recristallise le résidu dans un mélange 9/1 d'acétate d'éthyle et de propan-2-ol.

On obtient 0,65 g de solide blanc.

Point de fusion : 208-210°C.

1A.4. (*E*) -But-2-ènedioate de *exo*-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-8-(phénylméthyl)-*N*-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (5:2).

Dans un ballon tricol de 250 ml, sous atmosphère d'argon,  
5 on introduit 0,34 g (8,94 mmoles) d'hydrure d'aluminium et  
de lithium en suspension dans 20 ml de tétrahydrofurane, on  
refroidit le mélange à 0°C, on ajoute 1,8 g (4,47 mmoles)  
de *exo*-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-*N*-[[8-(phénylméthyl)-  
8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl]propanamide en solution  
10 dans 40 ml de tétrahydrofurane et on chauffe le mélange au  
reflux pendant 6 h.

On le refroidit à 0°C, on hydrolyse l'excès d'hydrure avec  
de la soude aqueuse 1 N, on élimine l'insoluble par filtra-  
tion, on sèche le filtrat sur sulfate de sodium, on le  
15 filtre et on le concentre sous pression réduite.

On obtient 1,6 g de produit huileux.

On prépare le difumarate par addition de 0,96 g (8,24  
mmoles) d'acide fumrique, en solution dans 250 ml d'étha-  
nol, à une solution de 1,6 g (4,12 mmoles) de base dans  
20 100 ml d'éthanol. On évapore le solvant sous pression  
réduite, et on recristallise le résidu solide dans un  
mélange 95/5 d'éthanol et de méthanol.

Après filtration et séchage on obtient 1,3 g de fumarate  
(5:2)

25 Point de fusion : 190-192°C.

Exemple 2A (Composé N°5A).

(*E*) -But-2-ènedioate de *exo*-8-[(4-chlorophényl)méthyl]-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-*N*-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (2:1).

2A.1. *exo*-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-*N*-propyl-8-azabi-  
cyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine.

On prépare une suspension de 1,75 g (4,5 mmoles) de *exo*-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-8-(phénylméthyl)-*N*-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine dans 40 ml d'éthanol,  
35 on ajoute 0,5 g de charbon palladié à 10% et on effectue  
une hydrogénéation dans un appareil de Parr, sous une  
pression d'environ 0,32 MPa, à 45°C.

Après retour à la température ambiante on sépare le catalyseur par filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu huileux avec une solution d'ammoniaque et on l'extract à l'éther diéthylique. On 5 lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on la concentre sous pression réduite.

On obtient 1,1 g de résidu huileux jaune qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10

2A.2. (*E*) -But-2-ènedioate de *exo*-8-[(4-chlorophényl)-méthyl]-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-*N*-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (2:1).

Dans un ballon tricol de 100 ml, sous atmosphère d'argon, 15 on introduit 2,94 g (9,8 mmoles) de *exo*-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-*N*-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine en solution dans 45 ml de *N,N*-diméthylformamide, 2,2 g (10,7 mmoles) de 1-bromométhyl-4-chlorobenzène, 2,7 g (19,6 mmoles) de carbonate de potassium et 0,1 g d'iodure 20 de sodium, puis on chauffe le mélange à 60°C pendant 3 h. On le laisse refroidir, on le verse sur 150 ml d'eau glacée et on l'extract à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on concentre le filtrat sous pression réduite et on 25 purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 100/0 à 90/10 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 4,0 g de base dont on prépare le fumarate par addition de 2,1 g (18,8 mmoles) d'acide fumrique en solution dans 50 ml d'éthanol aux 4,0 g (9,4 mmoles) de base en 30 solution dans 100 ml d'éthanol, on évapore le solvant sous pression réduite, et on recristallise le résidu dans l'éthanol.

On obtient 2,62 g de solide blanc.  
35 Point de fusion : 198-199°C.

Exemple 3A (Composé N°3A).

Chlorhydrate de *exo*-8-(3-chlorobenzoyl)-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-*N*-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine.

5

Dans un ballon tricol de 50 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 0,75 g (2,51 mmoles) de *exo*-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-*N*-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine en solution dans 18 ml de dichlorométhane, on ajoute

10 0,51 g (5,03 mmoles) de triéthylamine puis, lentement, 0,88 g (5,02 mmoles) de chlorure de 3-chlorobenzoyle, et on agite le mélange à température ambiante pendant 24 h.

On verse le mélange sur 100 ml d'eau, on l'extrait à l'acétate d'éthyle, on sépare la phase organique, on la lave à 15 l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 à 98/2 de dichlorométhane et de méthanol.

20 On obtient 0,2 g de base dont on prépare le chlorhydrate par addition de 5 ml d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol à une solution des 0,2 g (0,42 mmole) de base dans 10 ml d'acétate d'éthyle, on évapore les solvants sous pression réduite et on recristallise le

25 résidu dans un mélange 95/5 d'acétate d'éthyle et de propan-2-ol.

On obtient 0,12 g de solide blanc.

Point de fusion : 213-215°C.

30 Exemple 4A (Composé N°14A).

(E)-But-2-ènedioate de *exo*-*N*-(4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-8-(phénylméthyl)-*N*-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (2:1).

35 4A.1. *exo*-*N*-(4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide.

En utilisant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1A.1, à partir de 4,64 g (24 mmoles) de 4,7-diméthoxy-2,3-

dihydro-1*H*-indène-2-amine et 3,8 g (13,9 mmoles) de 8-(phénylethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate d'éthyle on obtient 4,1 g de solide qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5

4A.2. *exo*-*N*-(4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-8-(phénylethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine.

En utilisant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1A.2, 10 à partir de 4,85 g (11,5 mmoles) de *exo*-*N*-(4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-8-(phénylethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide et 0,88 g (23 mmoles) d'hydrure d'aluminium et de lithium, on obtient 4,6 g de produit huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

15

4A.3. *exo*-*N*-(4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-*N*-[[8-(phénylethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl]propanamide.

En utilisant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1A.3, 20 à partir de 4,6 g (11,3 mmoles) de *exo*-*N*-(4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-8-(phénylethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine, 1,3 g (12,8 mmoles) de triéthylamine et 1,13 g (12,2 mmoles) de chlorure de propanoyle, on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 25 98/2 à 92/8 de dichlorométhane et de méthanol, 4,7 g de produit huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

30 4A.4. (*E*)-But-2-ènedioate de *exo*-*N*-(4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-8-(phénylethyl)-*N*-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (2:1).

En utilisant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1A.4, 35 à partir de 4,7 g (10,1 mmoles) de *exo*-*N*-(4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-*N*-[[8-(phénylethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl]propanamide et 0,78 g (20,6 mmoles) d'hydrure d'aluminium et de lithium, on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 96/4 à 88/12 de

dichlorométhane et de méthanol, 4,5 g de composé sous forme d'huile jaune.

On en dissout 1,0 g (2,23 mmoles) dans 100 ml d'éthanol, on ajoute une solution de 0,52 g (4,46 mmoles) d'acide fuma-

rique dans 100 ml d'éthanol, on évapore le solvant sous pression réduite, et on recristallise le résidu solide dans l'éthanol.

On obtient 0,68 g de fumarate (2:1).

Point de fusion : 187-189°C.

10

Exemple 5A (Composé N°13A).

Chlorhydrate de exo-N- (4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-2-yl)-8-(3-éthoxybenzoyl)-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine.

15

5A.1. exo-N- (4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-2-yl)-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine.

En utilisant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2A.1, à partir de 4,95 g (11 mmoles) de exo-N- (4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-2-yl)-8-(phénylméthyl)-N-propyl-8-azabi-cyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine et 1,2 g de charbon palladié à 10%, on obtient 3,4 g de composé huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

25 5A.2. Chlorhydrate de exo-N- (4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-2-yl)-8-(3-éthoxybenzoyl)-N-propyl-8-azabi-cyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine.

En utilisant le mode opératoire décrit dans l'exemple 3A, à partir de 1,1 g (3,07 mmoles) de exo-N- (4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-2-yl)-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine, 0,62 g (6,14 mmoles) de triéthylamine et 1,13 g (6,12 mmoles) de chlorure de 3-éthoxybenzoyle, on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 à 96/4 de dichlorométhane et de méthanol, 1,43 g de composé sous forme d'huile.

On prépare le chlorhydrate par addition de 30 ml d'acide chlorhydrique en solution 0,1 N dans le propan-2-ol à une solution de 1,43 g (2,82 mmoles) de base dans 30 ml

d'éthanol, on évapore les solvants sous pression réduite, et on recristallise le résidu solide dans un mélange 9/1 d'acétate d'éthyle et d'éthanol.

On obtient 0,56 g de solide blanc.

5 Point de fusion : 161-163°C.

Exemple 6A (Composé N°12A).

Chlorhydrate de exo-8-(3,4-diméthoxybenzoyl)-N-(4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-2-yl)-N-propyl-8-azabi-  
10 cyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine.

En utilisant le mode opératoire décrit dans l'exemple 3A, à partir de 1,25 g (3,49 mmoles) de exo-N-(4,7-diméthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-2-yl)-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-  
15 3-méthanamine, 0,71 g (6,98 mmoles) de triéthylamine et 1,4 g (6,96 mmoles) de chlorure de 3,4-diméthoxybenzoyle, on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 à 96,5/3,5 de dichlorométhane et de méthanol, 1,5 g de  
20 composé sous forme d'une huile jaune.

On prépare le chlorhydrate par addition de 30 ml d'acide chlorhydrique en solution 0,1 N dans le propan-2-ol à une solution de 1,5 g (2,87 mmoles) de base dans 30 ml d'éthanol, on évapore les solvants sous pression réduite, 25 et on recristallise le résidu solide dans un mélange 9/1 d'acétate d'éthyle et d'éthanol.

On obtient 1,12 g de solide blanc.

Point de fusion : 134-136°C.

30 Exemple 1B (Composé N°1B).

(E)-But-2-ènedioate de exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (2:1).

35 1B.1. exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide.

Dans un ballon tricol de 500 ml on introduit, sous atmosphère d'azote, 20 ml de triméthylaluminium en solution 2 M

dans le toluène, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute, goutte à goutte, 7,75 g (39,7 mmoles) de 2,3-dihydro-1,4-dioxane-2-méthanamine en solution dans 150 ml de toluène, on chauffe le mélange à 50°C puis, à cette température, on ajoute 6,9 g (25,1 mmoles) de 8-(phényleméthyl)-8-azabi-  
5 cyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate d'éthyle en solution dans 35 ml de toluène et on chauffe le mélange au reflux pendant 8 h.

On le refroidit à 0°C, on l'hydrolyse en ajoutant 50 ml  
10 d'eau, on le filtre sur terre d'infusoires, on sèche le filtrat sur sulfate de sodium, on le filtre et on évapore les solvants sous pression réduite.

On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane  
15 et de méthanol.

On obtient 8,4 g de composé sous forme d'huile.

1B.2. (E)-But-2-ènedioate de exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(phényleméthyl)-8-azabicyclo-[3.2.1]octane-3-méthanamine (2:1).

Dans un ballon tricol de 1 l, sous atmosphère d'azote, on introduit 5 g (131 mmoles) d'hydrure d'aluminium et de lithium en suspension dans 50 ml de tétrahydrofurane, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute 8,4 g (21,4 mmoles)  
25 de exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(phényleméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide en solution dans 420 ml de tétrahydrofurane et on chauffe le mélange au reflux pendant 15 h.

On le refroidit à 0°C, on hydrolyse l'excès d'hydrure avec  
30 de la soude aqueuse 1 N, on élimine l'insoluble par filtration, on sèche le filtrat sur sulfate de sodium et on le concentre sous pression réduite.

On obtient 7,3 g de base sous forme huileuse.

On en prélève 2,9 g (7,66 mmoles), on ajoute 1,8 g (15,5  
35 mmoles) d'acide fumarique en solution dans l'éthanol, on évapore le solvant et on recristallise le résidu dans le propan-2-ol puis dans l'éthanol.

On obtient 1,3 g de solide blanc.

Point de fusion : 105-107°C.

Exemple 2B (Composé N°15B) .

Chlorhydrate de *exo*-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(4-méthoxybenzoyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (1:1).

5

2B.1. *exo*-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl][[8-(phényleméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl] carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon tricol, sous atmosphère d'azote, on  
10 introduit 7,3 g (193 mmoles) de *exo*-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(phényleméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine en solution dans 18 ml de dichlorométhane, on ajoute, goutte à goutte, 4,6 g (21 mmoles) de dicarbonate de bis(1,1-diméthyléthyle) en  
15 solution dans 18 ml de dichlorométhane, et on agite le mélange à température ambiante pendant 24 h.

On évapore le solvant sous pression réduite, on dissout le résidu dans 100 ml d'éther diéthylique, on lave la solution à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et  
20 on concentre le filtrat sous pression réduite.

On obtient 8,8 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 92,5/7,5 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 7,7 g de composé sous forme d'huile.

25

2B.2. *exo*-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylméthyl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

On prépare une solution de 7,4 g (15,45 mmoles) de *exo*-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl][[8-(phényleméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 240 ml d'éthanol, on ajoute 3,5 g de charbon palladié à 10% et on effectue une hydrogénéation dans un appareil de Parr à 35°C sous une pression de  
35 0,30 MPa.

Après refroidissement à la température ambiante on sépare le catalyseur par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite.

On obtient 5,23 g de résidu huileux qu'on utilise tel quel

dans l'étape suivante.

2B.3. *exo*-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl][[8-(4-méthoxybenzoyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl] carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon tricol de 250 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 2 g (5,15 mmoles) de *exo*-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl](8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)méthyl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle, 52 ml de *N,N*-diméthylformamide et 0,71 g (5,15 mmoles) de carbonate de potassium, on chauffe le mélange à 50°C, on ajoute 1 g (5,66 mmoles) de chlorure de 4-méthoxybenzoyle et on agite le mélange à 50°C pendant 10 h.

On évapore le solvant sous pression réduite, on ajoute au résidu 50 ml d'eau et 300 ml d'acétate d'éthyle, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 92/8 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 2,5 g de composé qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

2B.4. Chlorhydrate de *exo*-*N*-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(4-méthoxybenzoyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (1:1).

Dans un ballon de 100 ml on introduit 2,5 g (48 mmoles) de *exo*-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl][[8-(4-méthoxybenzoyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle, 25 ml de dichlorométhane et 25 ml d'acide trifluoroacétique et on chauffe le mélange au reflux pendant 8 h.

On le refroidit, on ajoute, goutte à goutte, 30 ml de solution aqueuse de soude 10 N, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait au dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 96/4 de dichlorométhane et de

méthanol.

On obtient 0,85 g de base qu'on transforme en chlorhydrate par addition d'éther diéthylique saturé d'acide chlorhydrique gazeux.

5 On obtient 0,45 g de solide blanc.

Point de fusion : 93-110°C.

Exemple 3B (Composé N°12B) .

Chlorhydrate de exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(3-fluorobenzoyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (1:1).

3B.1. exo-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl][[8-(3-fluorobenzoyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl] carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

En utilisant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2B.3, à partir de 3,5 g (9 mmoles) de exo-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl](8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylméthyl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle et 1,57 g (99 mmoles) de chlorure de 3-fluorobenzoyle, en présence d'une quantité catalytique d'iodure de potassium, on obtient 2,7 g de produit huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

25 3B.2. Chlorhydrate de exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(3-fluorobenzoyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (1:1).

En utilisant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2B.4, à partir de 2,7 g (5,28 mmoles) de exo-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl][[8-(3-fluorobenzoyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle, on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 96,5/3,5 de dichlorométhane et de méthanol, 1,6 g de composé sous forme de base.

On prépare le chlorhydrate en traitant 0,5 g de base avec une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol, on évapore le solvant et on recristallise le résidu dans l'acétate d'éthyle.

On isole finalement 0,4 g de solide blanc.

Point de fusion : 206-209°C.

Exemple 4B (Composé N°4B) .

5 (E)-But-2-ènedioate de exo-N- [(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(3-fluorophényl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (1:1).

Dans un ballon tricol de 250 ml, sous atmosphère d'azote,  
10 on introduit 0,25 g (6,6 mmoles) d'hydrure d'aluminium et  
de lithium, 10 ml de tétrahydrofurane et 1 g (2,4 mmoles)  
de exo-N- [(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(3-fluorobenzoyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine en  
solution dans 60 ml de tétrahydrofurane, et on agite le  
15 mélange à la température du reflux pendant 2 h, puis à  
température ambiante pendant 24 h.

On le refroidit à 0°C, on hydrolyse l'excès d'hydrure avec  
de la soude aqueuse 1 N, on élimine l'insoluble par  
filtration, on séche le filtrat sur sulfate de sodium, on  
20 le filtre, on concentre le filtrat sous pression réduite et  
on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel  
de silice en éluant avec un mélange 93/7 de dichlorométhane  
et de méthanol.

On obtient 0,6 g de base qu'on dissout dans 5 ml d'éthanol,  
25 on ajoute 0,35 g (3 mmoles) d'acide fumarique et on laisse  
cristalliser par refroidissement.

On obtient 0,2 g de fumarate.

Point de fusion : 132-134°C.

30 Exemple 5B (Composé N°8B) .

(E)-But-2-ènedioate de exo-N- [(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(phénylméthyl)-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (2:1).

35 5B.1. exo-N- [(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-N-  
[[8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-  
méthyl]propanamide.

Dans un ballon tricol de 250 ml on introduit 3 g (7,9  
mmoles) de exo-N- [(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-

yl)méthyl]-8-(phényleméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine, 100 ml de dichlorométhane, 0,75 g (8,7 mmoles) de chlorure de propanoyle en solution dans 10 ml de dichlorométhane, et on agite le mélange à température ambiante pendant 20 h.

On lave le mélange avec trois fois 50 ml d'eau, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre, on concentre le filtrat sous pression réduite, et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 94/6 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 1,6 g de composé qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5B.2. (E)-But-2-ènedioate de exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(phényleméthyl)-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (2:1).

Dans un ballon tricol de 100 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 0,3 g (7,4 mmoles) d'hydrure d'aluminium et de lithium et 15 ml de tétrahydrofurane, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute 1,6 g (3,7 mmoles) de exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-N-[(8-(phényleméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)méthyl]propanamide en solution dans 32 ml de tétrahydrofurane, et on chauffe le mélange au reflux pendant 7 h.

On le refroidit à 0°C, on hydrolyse l'excès d'hydrure avec de la soude aqueuse 1 N, on élimine l'insoluble par filtration, on sèche le filtrat sur sulfate de sodium, on le filtre et on concentre le filtrat sous pression réduite. On prépare le fumarate à partir de 1,45 g (3,44 mmoles) de base en solution dans 5 ml d'éthanol et 0,8 g (6,9 mmoles) d'acide fumarique en solution dans 10 ml d'éthanol. On recueille le précipité par filtration et on le recristallise dans l'éthanol. On obtient 1,1 g de solide blanc.

Point de fusion : 190-191°C.

Exemple 6B (Composé N°21B).

Chlorhydrate de *exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(4-méthylbenzoyl)-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine* (1:1).

5

6B.1. *exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine.*

Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 3,45 g (8,2 mmoles) de *exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(phénylméthyl)-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine*, 70 ml de méthanol, 3,4 g de charbon palladié à 10% et 3,4 g de formiate d'ammonium, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h. On le laisse refroidir, on élimine le catalyseur par filtration, on évapore le solvant sous pression réduite, on dissout le résidu dans du dichlorométhane, on lave la solution à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 1,8 g de composé qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

6B.2. *Chlorhydrate de exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-(4-méthylbenzoyl)-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine* (1:1).

Dans un ballon tricol de 100 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 1 g (3 mmoles) de *exo-N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-N-propyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine*, 10 ml de tétrahydrofurane, 10 ml d'acétate d'éthyle et 0,31 g (3 mmoles) de triéthylamine. On refroidit le mélange à 0°C, on ajoute, goutte à goutte, 0,51 g (3,3 mmoles) de chlorure de 4-méthylbenzoyle en solution dans 1 ml d'acétate d'éthyle et on agite le mélange à température ambiante pendant 5 h. On élimine le chlorhydrate de triéthylamine par filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite, on dissout le résidu dans du dichlorométhane, on lave la solution à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, et on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 1,4 g de base dont on prépare le chlorhydrate

par addition de 30 ml d'éther diéthylique saturé d'acide chlorhydrique gazeux.

Après recristallisation on obtient 0,65 g de solide blanc.

Point de fusion : 95-112°C.

5

Exemple 7B (Composé N°22B).

Chlorhydrate de 8-benzoyl-N-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl)méthyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine.

- 10 On prépare une suspension de 0,6 g (1,9 mmoles) de 4-méthylbenzènesulfonate de (3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl)méthyle, 1 g (4,1 mmoles) de 8-benzoyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine et 0,26 g (1,9 mmoles) de carbonate de potassium dans 11 ml d'acétonitrile, et on la chauffe au reflux pendant 18 h.  
On ajoute un peu d'iodure de potassium et 0,15 g de carbonate de potassium supplémentaire et on chauffe au reflux pendant encore 8 h.  
On élimine l'insoluble par filtration, on concentre le
- 20 filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu avec du dichlorométhane, on lave la solution à l'eau, on la séche sur sulfate de sodium, on la filtre, on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec
- 25 un mélange 80/20 puis 70/30 d'acétate d'éthyle et de méthanol.  
On prépare le chlorhydrate au moyen d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.  
On obtient 0,4 g de solide.
- 30 Point de fusion : 148,5-151,5°C.

Exemple 8B (Composé N°24B).

- 35 Chlorhydrate de 8-benzoyl-N-[(4-oxo-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran-3-yl)méthyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine.

Dans un ballon tricol on introduit 1,71,g (6,1 mmoles) de chlorhydrate de 8-benzoyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine, 0,2 g (6,3 mmoles) de paraformaldéhyde et

quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré dans 10 ml de propan-2-ol, on chauffe le mélange au reflux pendant 5 min, on ajoute 0,78 g (5,3 mmoles) de 2,3-dihydro-4H-1-benzopyran-4-one en solution dans 10 ml de propan-2-ol et 5 on reprend le chauffage au reflux pendant 18 h.

On refroidit le mélange et on recueille directement le chlorhydrate par filtration.

On obtient 1,26 g de solide.

Point de fusion : 187-189°C.

10

Exemple 9B (Composé N°29B).

Chlorhydrate de (*S*)-*exo*-8-benzoyl-*N*-[8-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (1:1).

15

9B.1. (*S*)-8-méthoxy-1,4-benzodioxane-2-méthanol.

La préparation de ce composé est décrite dans *Tet. Letters* (1992) 33 6283-6286.

20

9B.2. (*R*)-4-Méthylbenzènesulfonate de (8-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyle.

On dissout 410 mg (2,1 mmoles) de (*S*)-8-méthoxy-1,4-benzodioxane-2-méthanol dans 5 ml de pyridine, on ajoute 398 mg (2,1 mmoles) de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle 25 et on agite le mélange à température ambiante pendant 20 h. On le verse sur 30 ml d'eau glacée, on l'extract avec 2 fois 15 ml d'acétate d'éthyle, on lave la phase organique avec une solution aqueuse 1 N d'acide chlorhydrique, puis avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, 30 puis avec de l'eau, et on la sèche sur sulfate de sodium. On la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec du pentane, on recueille le solide gommeux, on le lave au pentane et on le sèche sous pression réduite.

35 On isole 405 mg de composé qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

9B.3. Chlorhydrate de (*S*)-exo-8-benzoyl-N-[8-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (1:1).

Sous atmosphère inerte on prépare une suspension de 380 mg (1,08 mmole) de (*R*)-4-méthylbenzènesulfonate de (8-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyle, 530 mg (2,16 mmoles) de 8-benzoyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine et 180 mg (1,3 mmole) de carbonate de potassium dans 5 ml d'acetonitrile, et on la chauffe au reflux pendant 57 h.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec du dichlorométhane et de l'eau, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau jusqu'à pH neutre, on la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite, et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 puis 95/5 de dichlorométhane et de méthanol.

On prépare le chlorhydrate au moyen d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.

On isole finalement 135 mg de solide.

Point de fusion : 210-211°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -53° (c=0,1, MeOH).

Exemple 10B (Composé N°31B).

Chlorhydrate de (*S*)-exo-8-benzoyl-N-[7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (1:1).

10B.1. (*R*)-4-Méthylbenzènesulfonate de (7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyle.

La préparation de ce composé est décrite dans la demande de brevet WO 97/03071, pages 42-43.

10B.2. Chlorhydrate de (*S*)-exo-8-benzoyl-N-[7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine (1:1).

On prépare une suspension de 1,1 g (3,1 mmoles) de (*R*)-4-méthylbenzènesulfonate de (7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-2-yl)méthyle, 1,5 g (6,2 mmoles) de 8-benzoyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine et 515 mg (3,7

mmoles) de carbonate de potassium dans 20 ml d'acéto-nitrile, et on la chauffe au reflux pendant 48 h.  
On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec du dichlorométhane et de l'eau, on sépare la 5 phase organique, on la lave jusqu'à pH neutre, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on évapore le filtrat sous pression réduite, et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 puis 95/5 de dichlorométhane et de 10 méthanol.

On prépare le chlorhydrate au moyen d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.

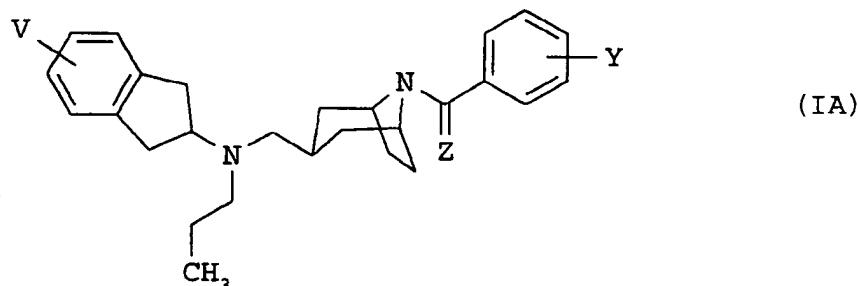
On isole finalement 230 mg de solide.

Point de fusion : 164,5-167°C  $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$  (c=0,1, MeOH).

15

Les tableaux A et B qui suivent illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Tableau A

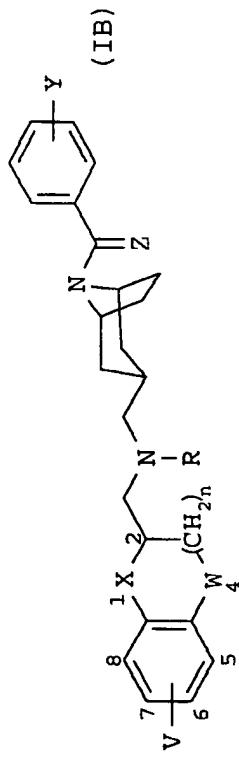


N°	V	Y	Z	Isom	Sel	F (°C)
1A	H	H	O	β	HCl 1:1	206-208,5
2A	H	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	O	β	HCl 1:1	144-146,5
3A	H	3-Cl	O	β	HCl 1:1	213-215
4A	H	H	H,H	β	fum 5:2	190-192
5A	H	4-Cl	H,H	β	fum 2:1	198-199
6A	H	3-Cl	H,H	β	fum 2:1	210-211
7A	4,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	O	β	HCl 1:1	138-141
8A	4,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-Cl	O	β	HCl 1:1	222,5-225
9A	4,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	O	β	HCl 1:1	213-214,5
10A	4,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Cl	O	β	HCl 1:1	226-228
11A	4,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	O	β	HCl 1:1	215-217
12A	4,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	β	HCl 1:1	134-136
13A	4,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	O	β	HCl 1:1	161-163
14A	4,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H,H	β	fum 2:1	187-189

Dans la colonne "Isom" est indiquée la forme isomère géométrique du cycle azabicyclooctane.

Dans la colonne "Sel", "HCl" désigne un chlorhydrate et "fum" désigne un (E)-but-2-ènedioate, ou fumarate ; les rapports molaires acide:base sont indiqués.

Tableau B



N°	X	W	n	Z	V	Y	R	Isom	Sel	F (°C)
1B	O	O	1	H,H	H	H	H	β	fum 2:1	105-107
2B	O	O	1	H,H	H	3-OCH <sub>3</sub>	H	β	fum 2:1	77-85
3B	O	O	1	H,H	H	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	β	fum 1:1	126-129
4B	O	O	1	H,H	H	3-F	H	β	fum 1:1	132-134
5B	O	O	1	H,H	H	3-Cl	H	β	fum 2:1	111-116
6B	O	O	1	H,H	H	3-CH <sub>3</sub>	H	β	fum 2:1	142-146
7B	O	O	1	H,H	H	4-Cl	H	β	fum 2:1	206-207
8B	O	O	1	H,H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	β	fum 2:1	190-191
9B	O	O	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	80-90
10B	O	O	1	O	H	3-OCH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	181-183
11B	O	O	1	O	H	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	192-194
12B	O	O	1	O	H	3-F	H	β	HCl 1:1	206-209
13B	O	O	1	O	H	3-Cl	H	β	HCl 1:1	91-100

N°	X	W	U	Z	V	Y	R	I <sub>50m</sub>	Sel	F (°C)
14B	O	O	1	O	H	3-CH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	213-214
15B	O	O	1	O	H	4-OCH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	93-110
16B	O	O	1	O	H	4-Cl	H	β	-	123-124
17B	O	O	1	O	H	4-CH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	217,5-219
18B	O	O	1	O	7-Cl	H	H	β	HCl 1:1	217,5-219
19B	O	O	1	O	5-F	H	H	β	HCl 1:1	104-109
20B	O	O	1	O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	β	HCl 1:1	80-115	
21B	O	O	1	O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	β	HCl 1:1	95-112	
22B	O	CH <sub>2</sub>	1	O	H	H	β	HCl 1:1	148,5-151,5	
23B	CH <sub>2</sub>	O	1	O	H	H	β	HCl 1:1	84-104	
24B	CO	O	1	O	H	H	β	HCl 1:1	187-189 (d)	
25B	CO	O	1	O	7-CH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	181-183,5	
26B	CO	O	1	O	5-CH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	189-191	
27B	O	O	1	O	5-OCH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	122-123	
28B	O	O	1	O	8-OCH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	218,5-220	
29B	O	O	1	O	8-OCH <sub>3</sub>	H	(S)-β	HCl 1:1	210-211	
30B	O	O	1	O	8-OCH <sub>3</sub>	H	(R)-β	HCl 1:1	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +52° 211-213 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -53°	

N°	X	W	n	Z	V	Y	R	Isom	Sel	F (°C)
31B	O	O	1	O	7-Cl	H	H	(S)-β	HCl 1:1	164,5-167
32B	O	O	1	O	7-Cl	H	H	(R)-β	HCl 1:1	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -56°
33B	O	O	1	O	8-OCH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	181-183
34B	O	O	1	O	8-OCH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +57°
35B	O	O	1	O	7-Cl	3-CH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	175-176
36B	O	O	1	O	7-Cl	3-OCH <sub>3</sub>	H	β	HCl 1:1	102-103
37B	O	O	1	O	6-F	H	H	β	HCl 1:1	128-130
										190-193,5
										115

La numérotation des atomes de l'hétérocycle contenant W et X est données à titre indicatif, essentiellement pour situer le substituant V ; elle n'est pas nécessairement conforme aux règles de la nomenclature, en particulier lorsque X représente un groupe CH<sub>2</sub> ou CO.

Dans la colonne "Isom" est indiquée la forme isomère géométrique du cycle azabicyclooctane. Les mentions (R) et (S) concernent l'atome en position 2 du cycle 2,3-dihydro-1,4-dioxane.

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "HCl" désigne un chlorhydrate et "fum" désigne un (E)-but-2-ènedioate, ou fumarate ; les rapports molaires acide:base sont indiqués.

Dans la colonne "F (°C)", "(d)" indique un point de fusion avec décomposition. Les pouvoirs rotatoires des composés 29B à 32B sont donnés pour (c=0,1, MeOH).

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

5    Etude de l'affinité pour les récepteurs dopaminergiques du type D<sub>2</sub> dans le striatum de rat.

Les composés déplacent la liaison d'un ligand spécifique marqué, la spipérone (désignée ci-après par "[<sup>3</sup>H]spipérone" et décrite par Briley et Langer., *Eur. J. Pharmacol.* (1978) 10 50 283) sur les récepteurs D<sub>2</sub> présents dans le striatum du rat.

Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague-Dawley de 150 à 250 g. Après décapitation on en prélève le cerveau et on excise le striatum. On broie le tissu à l'aide d'un 15 broyeur Polytron™ dans 50 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM contenant du chlorure de sodium (120 mM), du chlorure de potassium (5 mM) et dont le pH est ajusté à 7,4 (soit 100 mg de tissu frais par 5 ml). On lave les tissus homogénéisés deux fois à 4°C, en les centrifugeant à chaque fois 20 pendant 10 mn à 40000xg et en remettant le culot en suspension dans du tampon frais refroidi. Finalement on met le dernier culot en suspension dans le même volume de tampon et on ajoute de l'acide ascorbique (0,1 % en concentration finale) et de la pargyline (10 µM en concentration finale).

25    On laisse ensuite incuber à 37°C pendant 10 mn.

On détermine la liaison de la [<sup>3</sup>H]spipérone (New England Nuclear, activité spécifique 20-40 mCi/mmol) en faisant incuber 100 µl de la suspension membranaire avec le radio-ligand (0,25 nM) dans un volume final de 1 ml, pendant 30 20 minutes, à 37°C, en présence ou en l'absence du composé à étudier. On détermine la liaison non spécifique en présence d'halopéridol à la concentration de 10 µM. Après incubation, on récupère les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B™ qu'on lave avec deux volumes de 5 ml 35 de tampon glacé. On extrait les filtres dans le liquide de scintillation et on en mesure la radioactivité par scintigraphie liquide avec une efficacité de 50 à 60 %. Pour chaque composé testé, on exprime les résultats par la CI<sub>50</sub>, c'est à dire par la concentration qui inhibe 50 % de la

liaison de la [<sup>3</sup>H]spipérone, calculée par une méthode graphique ou mathématique.

Pour les composés de l'invention les  $IC_{50}$  se situent entre 0,005 et 2  $\mu\text{M}$ .

5

Etude de l'affinité pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>3</sub> dans le noyau caudé bovin.

Les composés ont fait l'objet d'une étude *in vitro* quant à leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>3</sub>, 10 obtenus à partir d'une préparation membranaire du noyau caudé bovin, essentiellement comme décrit par Schoemaker H. dans *Eur. J. Pharmacol.* (1993) 242 R1-R2.

Le jour de l'expérience, les noyaux caudés bovins (Collect Organe, Paris, France), entreposés à -80°C, sont décongelés 15 et homogénéisés à 4°C dans 10 volumes de tampon (Tris 10 mM, EDTA 1 mM, pH 7,5 à 25°C) à l'aide d'un Polytron™ (position 5, 30 s). L'homogénat est centrifugé à 2500 g pendant 1 min (centrifugeuse Sorvall™ munie d'un rotor SS34). Le surnageant est récupéré et centrifugé à 35000 g 20 pendant 15 min, le culot est lavé par remise en suspension dans 10 volumes de tampon, homogénéisation et centrifugation, et le culot final est mis en suspension dans 10 volumes de tampon et préincubé à 37°C pendant 10 min.

25 L'homogénat est centrifugé à 35000 g pendant 15 min, le culot est remis en suspension dans le tampon d'incubation, (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, 8-hydroxyquinoléine 50  $\mu\text{M}$ , acide ascorbique 0,005%, pH 7,5 à 25°C), à raison de 100 mh de tissu initial par ml.

30 La suspension membranaire (150  $\mu\text{l}$ ) est incubée à 23°C pendant 60 min dans des tubes, en présence de 0,8 nM de [<sup>3</sup>H]7-OH-DPAT (activité spécifique 120-160 Ci/mmol, Amersham™) dans un volume final de 1 ml de tampon d'incubation contenant 0,2  $\mu\text{M}$  de chlorhydrate de zolpidem et 1 mg 35 d'albumine de serum bovin, en présence ou en l'absence de composé à tester. L'incubation est arrêtée par filtration sur Brandel Harvester M-48™, avec utilisation de filtres Whatman GF/C™ préalablement traités avec de l'albumine de serum bovin (0,1% pendant 30 min. Après prédilution avec

4 ml de tampon (Tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4 à 25°C) de chaque milieu réactionnel, les tubes sont rincés 2 fois avec 4 ml de ce tampon.

Les filtres sont découpés puis séchés dans une étuve à 5 120°C pendant 10 min et la radioactivité retenue sur les filtres est déterminée par spectrométrie à scintillation liquide. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 1 µM de dopamine.

Pour chaque concentration de composé étudié, le pourcentage 10 d'inhibition de la liaison spécifique du [<sup>3</sup>H]7-OH-DPAT est calculée, puis la CI<sub>50</sub>, concentration qui inhibe 50% de la liaison, est déterminée.

Les CI<sub>50</sub> des composés de l'invention sont de l'ordre de 0,005 à 2 µM.

15

Etude de l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT<sub>1A</sub>.

Les composés déplacent la liaison d'un ligand spécifique marqué, la [<sup>3</sup>H]-8-hydroxy-di-n-propylamino-2 téraline 20 (désignée ci-après par "[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT" et décrite par Gozlan et coll., *Nature* (1983) 305 140) sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> présents dans l'hippocampe du rat.

Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague-Dawley de 160 à 200 g. Après décapitation on en prélève le cerveau et 25 on excise l'hippocampe. On broie le tissu dans un appareil Ultra-Turrax Polytron™ pendant 30 s à la moitié de la vitesse maximale dans 10 volumes de tampon Tris 50 mM d'un pH ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique (soit 100 mg de tissu frais par ml). On lave les tissus homogénéisés 30 deux fois à 4°C, en les centrifugeant à chaque fois pendant 10 mn à 48000xg et en remettant le culot en suspension dans du tampon frais refroidi. Finalement on met le dernier culot en suspension dans le tampon pour arriver à une concentration de 50 mg de tissu de départ par ml de tampon 35 à 50 mM. On laisse ensuite incuber à 37°C pendant 10 mn.

On détermine la liaison avec la [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (1 nM) par incubation de 50 µl de suspension de membranes dans un volume final de 250 µl de tampon contenant 10 µM de pargyline et 3 µM de paroxétine. Après une incubation de

15 mn à 37°C on récupère les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B™ qu'on lave trois fois avec des quantités aliquotes de 5 ml de tampon glacé. On extrait les filtres dans le liquide de scintillation et on en mesure la 5 radioactivité par scintigraphie liquide. On définit la liaison spécifique de la [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT comme la quantité de radioactivité retenue sur les filtres et pouvant être inhibée par co-incubation avec de la 5-hydroxytryptamine à 10 µM. A une concentration de 1 nM de [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT la 10 liaison spécifique représente 90% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison avec la [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT, puis la concentration CI<sub>50</sub>, concentration qui inhibe 15 50% de la liaison.

Pour les composés de l'invention les CI<sub>50</sub> se situent entre 0,5 et 500 nM.

Etude de l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>2</sub>.  
Les composés de l'invention ont encore fait l'objet d'un essai *in vitro* de déplacement de la liaison de la spipérone sur les récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>2</sub>) du cortex cérébral du rat.  
Pour cet essai on prélève les cerveaux de rats, on en dissèque le cortex et on l'homogénéise à 0°C dans 10 volumes d'un mélange contenant, par litre, 50 millimoles de tampon Tris/HCl à pH = 7,4, 120 millimoles de chlorure de sodium et 5 millimoles de chlorure de potassium. On centrifuge le 30 mélange homogène à 40000xg pendant 10 min puis, à deux reprises, on récupère le culot, on le lave en le mettant en suspension dans le même mélange tampon, on l'homogénéise de nouveau et on le centrifuge. Pour terminer on dilue le culot final dans le même mélange tampon à raison de 100 mg 35 de tissu humide pour 1 ml de tampon.

On soumet alors le tissu à une incubation préalable de 10 min à 37°C en présence de 10 micromoles/l de pargyline, puis à une incubation de 20 min à 37°C en présence de [<sup>3</sup>H]spipérone (activité spécifique : 15 à 30 Ci par

millimole) à la concentration de 0,3 nanomole/l et du composé à étudier.

On récupère ensuite les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B™, qu'on lave deux fois avec 5 ml de tampon froid. La radioactivité retenue par le filtre est mesurée par scintigraphie liquide.

Pour évaluer l'activité des composés on établit la courbe du pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [<sup>3</sup>H]spipérone en fonction de la concentration en drogue déplaçante. On détermine graphiquement la concentration  $CI_{50}$ , concentration qui inhibe 50 % de la liaison spécifique.

La liaison spécifique est définie comme étant la liaison déplacée par 100 micromoles/l de 5-HT.

Les concentrations  $CI_{50}$  des composés de l'invention se situent entre 0,2 et 5  $\mu$ M.

Les résultats des essais montrent que les composés de l'invention possèdent une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> et pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2</sub>. Ces résultats suggèrent que les composés peuvent être utilisés pour le traitement des affections et pathologies liées aux dysfonctionnements des transmissions dopaminergique et sérotoninergique, en particulier des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>, et sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2</sub>.

Ainsi on peut les utiliser pour le traitement des psychoses, en particulier de la schizophrénie (forme déficitaire et forme productive) et des symptômes extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques, pour le traitement des diverses formes d'anxiété, des attaques de panique, des phobies, des troubles obsessionnels compulsifs, pour le traitement des différentes formes de dépression, y compris la dépression psychotique, pour le traitement des troubles dus à l'abus ou au sevrage d'alcool, des troubles du comportement sexuel, des troubles de la prise de nourriture, et pour le traitement de la migraine.

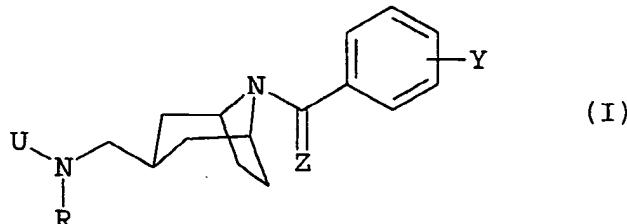
A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à leur administration par voie orale ou parentérale, associés à tous excipients convenables, et dosés pour permettre une posologie journalière de 1 à

5 1000 mg.

## Revendications

1. Composé, sous forme d'isomère géométrique pur ou de  
 mélange de tels isomères, répondant à la formule générale  
 5 (I)

10



dans laquelle

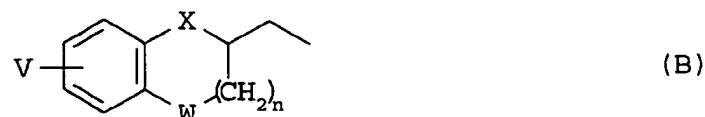
U représente  
 A) soit un groupe 2,3-dihydro-1H-indén-2-yle de formule  
 15 générale (A)

20



B) soit un groupe hétérocyclique de formule générale (B)

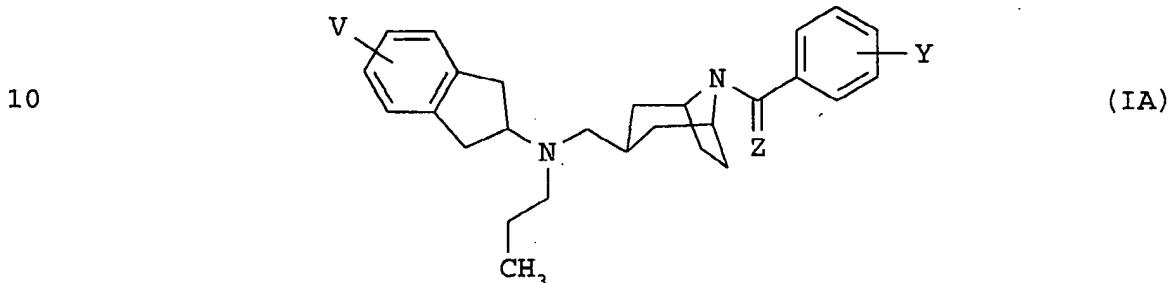
25



dans lesquelles  
 V représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe  
 $(C_1-C_3)$ alkyle ou un ou deux groupes  $(C_1-C_3)$ alcoxy,  
 W et X représentent chacun, respectivement, soit deux  
 30 atomes d'oxygène, soit un atome d'oxygène et un groupe  $CH_2$ ,  
 soit un groupe  $CH_2$  et un atome d'oxygène, soit un atome  
 d'oxygène et un groupe CO,  
 n représente le nombre 0 ou 1,  
 R représente soit un groupe propyle lorsque U représente un  
 35 groupe 2,3-dihydro-1H-indén-2-yle de formule générale (A),  
 soit un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_3)$ alkyle lorsque  
 U représente un groupe hétérocyclique de formule générale  
 (B),  
 Y représente un ou plusieurs atomes ou groupes choisis

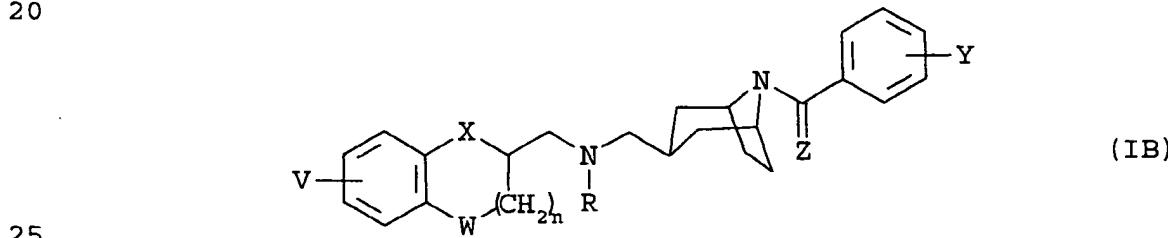
parmi les suivants : hydrogène, halogène, ( $C_1$ - $C_3$ ) alkyle et ( $C_1$ - $C_3$ ) alcoxy, et  
 Z représente deux atomes d'hydrogène ou un atome d'oxygène.

5 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (IA)



15 dans laquelle V, Y et Z sont tels que définis dans la revendication 1.

20 3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (IB)



dans laquelle V, W, X, Y et Z sont tels que définis dans la revendication 1.

30 4. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendications 1 à 3.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 à 3, associé à un excipient.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02137

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 6 C07D451/02 A61K31/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 532 398 A (SYNTHELABO) 17 March 1993 * whole document * ---	1,2,4
A	EP 0 447 292 A (SYNTHELABO) 18 September 1991 * whole document * ---	1,2,4
A	EP 0 081 054 A (BEECHAM GROUP PLC) 15 June 1983 see page 44; claim 1 ---	1,2,4
A	FR 2 681 325 A (FABRE PIERRE MÉDICAMENT) 19 March 1993 * whole document * ---	1,3,4
A	EP 0 540 914 A (BAYER AG) 12 May 1993 * examples 35,36,54,55; page 14, lines 51-56 * ---	1,3,4
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 January 1999	21/01/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 espn. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Van Bijlen, H

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No

PCT/FR 98/02137

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 20466 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 15 September 1994 see page 1 -----	1,3,4
A	US 4 910 302 A (MAGID A. ABOU-GHARBIA ET AL.) 20 March 1990 see column 3, line 65 - column 4, line 26; example 6 -----	1,3,4

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02137

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 532398	A 17-03-1993	FR 2681320 A JP 5201978 A		19-03-1993 10-08-1993
EP 447292	A 18-09-1991	FR 2659323 A AU 632669 B AU 7267091 A CA 2037610 A FI 911133 A JP 4217663 A PT 96952 A US 5179108 A US 5272157 A		13-09-1991 07-01-1993 12-09-1991 08-09-1991 08-09-1991 07-08-1992 31-10-1991 12-01-1993 21-12-1993
EP 81054	A 15-06-1983	AR 225301 A AT 24320 T AU 527837 B AU 5425579 A AU 543825 B AU 9135182 A CA 1218062 A CA 1220473 C DK 553979 A EP 0013138 A EP 0220339 A IE 49737 B IE 49736 B JP 1706203 C JP 2072178 A JP 3075548 B JP 55092384 A US 4273778 A US 4336259 A US 4544660 A US 4599420 A US 4705858 A ZA 7907054 A		15-03-1982 15-01-1987 24-03-1983 03-07-1980 02-05-1985 10-03-1983 17-02-1987 14-04-1987 15-08-1980 09-07-1980 06-05-1987 11-12-1985 11-12-1985 27-10-1992 12-03-1990 02-12-1991 12-07-1980 16-06-1981 22-06-1982 01-10-1985 08-07-1986 10-11-1987 31-12-1980
FR 2681325	A 19-03-1993	EP 0538080 A JP 5221982 A US 5286735 A		21-04-1993 31-08-1993 15-02-1994
EP 540914	A 12-05-1993	DE 4135474 A AU 2626492 A CA 2081300 A FI 924847 A JP 5194473 A MX 9205681 A US 5468882 A US 5318988 A ZA 9208291 A		29-04-1993 29-04-1993 29-04-1993 29-04-1993 03-08-1993 01-04-1993 21-11-1995 07-06-1994 06-05-1993
WO 9420466	A 15-09-1994	FR 2702211 A AU 6143594 A EP 0687252 A JP 8507302 T ZA 9401532 A		09-09-1994 26-09-1994 20-12-1995 06-08-1996 06-10-1994
US 4910302	A 20-03-1990	NONE		

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche internationale No  
PCT/FR 98/02137

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D451/02 A61K31/36

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 532 398 A (SYNTHELABO) 17 mars 1993 * document complet *	1,2,4
A	EP 0 447 292 A (SYNTHELABO) 18 septembre 1991 * document complet *	1,2,4
A	EP 0 081 054 A (BEECHAM GROUP PLC) 15 juin 1983 voir page 44; revendication 1	1,2,4
A	FR 2 681 325 A (FABRE PIERRE MÉDICAMENT) 19 mars 1993 * document complet *	1,3,4
A	EP 0 540 914 A (BAYER AG) 12 mai 1993 * exemples 35,36,54,55; page 14, ligne 51-56 *	1,3,4
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  12 janvier 1999	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  21/01/1999
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5010 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé  Van Bijlen, H

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 98/02137

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 94 20466 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 15 septembre 1994 voir page 1 ---	1, 3, 4
A	US 4 910 302 A (MAGID A. ABOU-GHARBIA ET AL.) 20 mars 1990 voir colonne 3, ligne 65 - colonne 4, ligne 26; exemple 6 -----	1, 3, 4

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Flamme Internationale No  
PCT/FR 98/02137

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 532398	A	17-03-1993	FR 2681320 A JP 5201978 A	19-03-1993 10-08-1993
EP 447292	A	18-09-1991	FR 2659323 A AU 632669 B AU 7267091 A CA 2037610 A FI 911133 A JP 4217663 A PT 96952 A US 5179108 A US 5272157 A	13-09-1991 07-01-1993 12-09-1991 08-09-1991 08-09-1991 07-08-1992 31-10-1991 12-01-1993 21-12-1993
EP 81054	A	15-06-1983	AR 225301 A AT 24320 T AU 527837 B AU 5425579 A AU 543825 B AU 9135182 A CA 1218062 A CA 1220473 C DK 553979 A EP 0013138 A EP 0220339 A IE 49737 B IE 49736 B JP 1706203 C JP 2072178 A JP 3075548 B JP 55092384 A US 4273778 A US 4336259 A US 4544660 A US 4599420 A US 4705858 A ZA 7907054 A	15-03-1982 15-01-1987 24-03-1983 03-07-1980 02-05-1985 10-03-1983 17-02-1987 14-04-1987 15-08-1980 09-07-1980 06-05-1987 11-12-1985 11-12-1985 27-10-1992 12-03-1990 02-12-1991 12-07-1980 16-06-1981 22-06-1982 01-10-1985 08-07-1986 10-11-1987 31-12-1980
FR 2681325	A	19-03-1993	EP 0538080 A JP 5221982 A US 5286735 A	21-04-1993 31-08-1993 15-02-1994
EP 540914	A	12-05-1993	DE 4135474 A AU 2626492 A CA 2081300 A FI 924847 A JP 5194473 A MX 9205681 A US 5468882 A US 5318988 A ZA 9208291 A	29-04-1993 29-04-1993 29-04-1993 29-04-1993 03-08-1993 01-04-1993 21-11-1995 07-06-1994 06-05-1993
WO 9420466	A	15-09-1994	FR 2702211 A AU 6143594 A EP 0687252 A JP 8507302 T ZA 9401532 A	09-09-1994 26-09-1994 20-12-1995 06-08-1996 06-10-1994
US 4910302	A	20-03-1990	AUCUN	